



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

EP /04/ 13106

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCION número P200302821 , que tiene fecha de presentación en este Organismo 2003-11-20

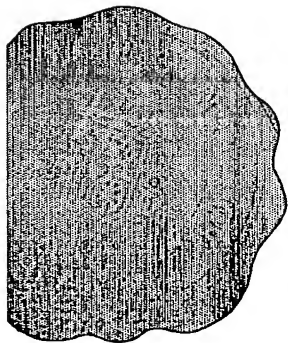
INDICACIÓN DE PRIORIDAD: El código del país con el número de su solicitud de prioridad, que ha de utilizarse para la presentación de solicitudes en otros países en virtud del Convenio de París, es: ES200302821

Madrid, 13 de Mayo de 2005

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica

P.D.

ANA M<sup>a</sup> REDONDO MINGUEZ



BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA

Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

200302821

MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

TIPO DE SOLICITUD:

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

11.38 Data 20 NOV. 2003 Hora

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.  
Registro Central

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

BARCELONA

08

5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

CRYSTAX PHARMACEUTICALS, S.L

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

ES

DNICIF

B62906334

Q2818002D

CNAE

731

731

PYME

1

5

6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA. C/ JOSEP SAMITIER 1-5

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO 934034791

FAX

CORREO ELECTRÓNICO jaymami@crystax.com

CÓDIGO POSTAL 08028

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

AYMAMI BOFARULL

COLL CAPELLA

LLEBARIA SOLDEVILA

JUAN  
MIQUEL  
AMADEO

ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA

PAÍS  
ES  
ES  
ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

PASCUAL SEGURA CAMARA (agente 764/1, colegiado 528, ). Centro de Patentes de la UB. Baldiri Reixac, 4. 08028  
BARCELONA

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 26

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 25

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☒ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

*Pascual Segura*  
(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es  
www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

**P200302821**

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

<b>(5) SOLICITANTES:</b> <b>3. UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA</b>		<b>NOMBRE</b>	<b>NACIONALIDAD</b> <b>ESPAÑOLA</b>	<b>CÓDIGO PAÍS</b> <b>ES</b>	<b>DNI/CIF</b> <b>Q0818003F</b>	<b>CNAE</b>	<b>PYME</b> <b>5</b>
<b>(7) INVENTORES:</b> <b>NAVARRO MUÑOZ</b>		<b>NOMBRE</b> <b>ISABEL</b>		<b>NACIONALIDAD</b> <b>ESPAÑOLA</b>			
<b>(12) EXPOSICIONES OFICIALES:</b>			<b>LUGAR</b>	<b>FECHA</b>			
<b>(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:</b> <b>PAÍS DE ORIGEN</b>		<b>CÓDIGO PAÍS</b>	<b>NÚMERO</b>		<b>FECHA</b>		

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD  
P200302821

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

### Compuestos para el tratamiento del cáncer

Los compuestos de fórmula G1-L-G2, donde -G1 es un radical estructuralmente cercano a la criptolepina, -L- es un enlace covalente simple o un birradical que se enlaza covalentemente seleccionado entre  $-(CH_2)_rNR''''(CH_2)_s-$  y  $-(CH_2)_rNR''''(CH_2)_sNR''''(CH_2)_t-$ , -R''' y -R'''' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo formado por H y (C1-C3)-alquilo; r, s y t son un entero de 1 a 3 y, -G2 es H o un radical estructuralmente cercano a -G1, son intercaladores. Son compuestos que se intercalan entre pares de bases del ADN, y son útiles como agentes terapéuticos contra el cáncer, lo que se determina por un test in vitro de citotoxicidad con células de leucemia humana Jurkat E6-1 y células de carcinoma humano GLC-4. Los compuestos preferidos son aquéllos donde -G1 se une a -L- a través de un birradical carbonilamino y -L- es  $-(CH_2)_3NCH_3(CH_2)_3-$  o  $-(CH_2)_2NCH_3(CH_2)_sNCH_3(CH_2)_2-$  donde s = 2 ó 3.

GRÁFICO

RETIRADA SOLICITUD

(VER INFORMACIÓN)



12

**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

P 2000302820

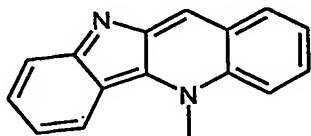
<b>(31) NÚMERO</b>		<b>DATOS DE PRIORIDAD</b> <b>(32) FECHA</b>	<b>(33) PAÍS</b>	<b>(21) NÚMERO DE SOLICITUD</b> P 2000302820
				<b>(22) FECHA DE PRESENTACIÓN</b>
				<b>(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA</b>
<b>(71) SOLICITANTE (S)</b> <b>CRYSTAX PHARMACEUTICALS, S.L., CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS, UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA</b> DOMICILIO Parc Científic de Barcelona. C/ Josep Samitier 1-5. NACIONALIDAD Española 08028 Barcelona				
<b>(72) INVENTOR (ES)</b> Juan Aymami Bofarull, Miquel Coll Capella, Amadeo Llebaria Soldevila, Isabel Navarro Muñoz				
<b>(51) Int. Cl.</b>		<b>GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)</b>		
<b>(54) TÍTULO DE LA INVENCION</b> <b>COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER</b>				
<b>(57) RESUMEN</b> <b>Compuestos para el tratamiento del cáncer</b>  Los compuestos de fórmula G1-L-G2 , donde -G1 es un radical estructuralmente cercano a la criptolepina, -L- es un enlace covalente simple o un birradical que se enlaza covalentemente seleccionado entre -(CH2)rNR'''(CH2)s- y -(CH2)rNR'''(CH2)sNR'''(CH2)t- , -R''' y -R'''' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo formado por H y (C1-C3)-alquilo; r, s y t son un entero de 1 a 3 y, -G2 es H o un radical estructuralmente cercano a -G1, son intercaladores. Son compuestos que se intercalan entre pares de bases del ADN, y son útiles como agentes terapéuticos contra el cáncer, lo que se determina por un test in vitro de citotoxicidad con células de leucemia humana Jurkat E6-1 y células de carcinoma humano GLC-4. Los compuestos preferidos son aquéllos donde -G1 se une a -L- a través de un birradical carbonilamino y -L- es -(CH2)3NCH3(CH2)3- o -(CH2)2NCH3(CH2)sNCH3(CH2)2- donde s = 2 ó 3.				

## Compuestos para el tratamiento del cáncer.

Esta invención se refiere a nuevos compuestos para el tratamiento del cáncer los cuales probablemente son intercaladores, es decir, compuestos que se intercalan entre pares de bases del ADN.

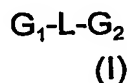
### ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los intercaladores son un grupo de compuestos que se unen a los pares de bases del ADN. Esta intercalación puede producir una interrupción de la transcripción, de la replicación y/o de la actividad de las topoisomerasas. Se ha encontrado que muchos compuestos que se unen al ADN por intercalación tienen propiedades antiproliferativas y efectos antitumorales *in vivo*. Por ello, algunos intercaladores se han usado como fármacos anticáncer. La criptolepina es un alcaloide que se encuentra en la naturaleza y que se usa en medicina tradicional contra la malaria. Su fórmula, abajo indicada, es estructuralmente cercana a algunos compuestos de la presente invención. La criptolepina es capaz de unirse a secuencias del ADN ricas en CG que contienen posiciones CC no alternantes, y ha sido descrita como fármaco anticáncer potencial (cfr. p.ej. J. N. Lisgarten et al., "The antimalarial and cytotoxic drug cryptolepine intercalates into DNA at cytosine-cytosine sites", Nature Structural Biology 2002, vol. 9, pp. 57-60) . Así, el proporcionar nuevos intercaladores con actividad anticancerígena es altamente deseable.



### EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

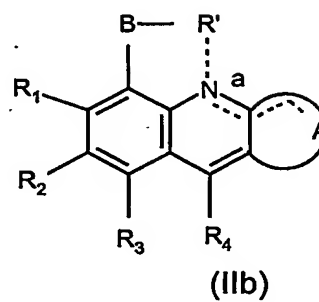
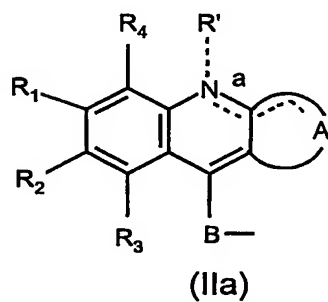
Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

-G<sub>1</sub> es un radical que se selecciona entre (IIa) y (IIb);

5



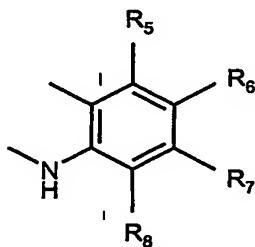
donde -R' es un par de electrones o un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo; con la condición de que

10

(i) cuando -R' es un par de electrones, a es un doble enlace N=C y el anillo fusionado



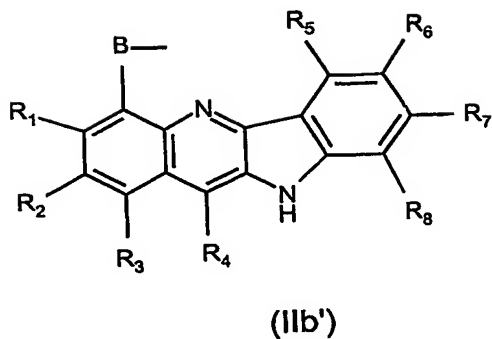
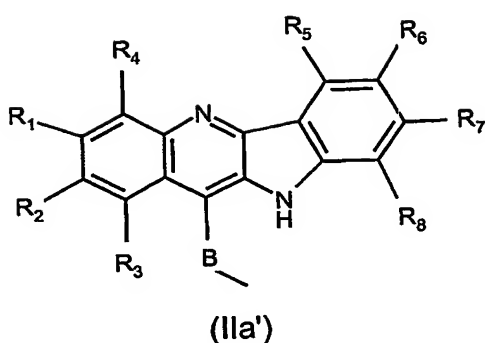
es el birradical



15

con lo que los radicales (IIa) y (IIb) son respectivamente (IIa') y (IIb'), y

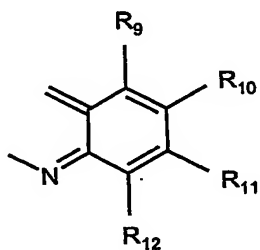
20



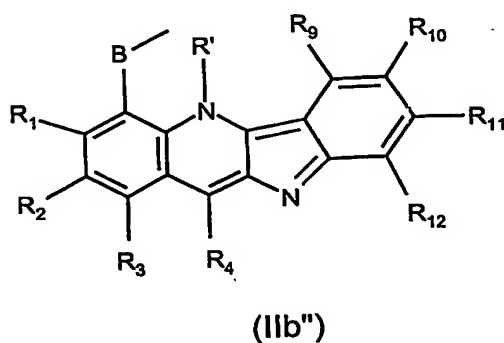
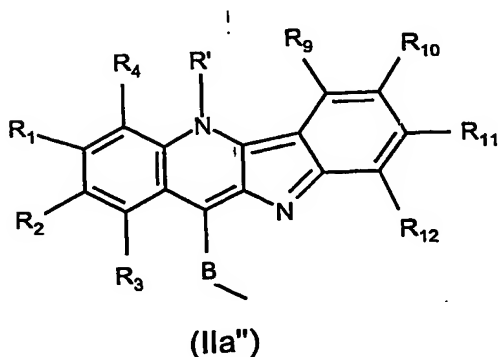
- 5 (ii) cuando  $-R'$  es un radical  $(C_1-C_3)$ -alquilo,  $\underline{a}$  es un enlace simple N-C y el anillo fusionado



es el trirradical



con lo que los radicales (IIa) y (IIb) son respectivamente (IIa'') y (IIb'');



10

donde  $-R_1$  a  $-R_{12}$  representan radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo formado por H,  $(C_1-C_4)$ -alquilo,  $(C_1-C_4)$ -alcoxilo,  $(C_1-C_4)$ -alquilamino, fenilo, F, Cl, Br, amino, hidroxilo, y nitro;



y donde -B- es un birradical seleccionado entre el grupo formado por  
 -CONH-, -NR<sub>13</sub>-, -O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>Z-,  
 -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>Z- y -CO[NHCHR''CO]<sub>m</sub>O-; donde -R<sub>13</sub> se  
 5 selecciona entre el grupo formado por H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo y  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilamino; los -R'' son radicales de cadenas laterales, iguales o  
 diferentes, correspondientes a aminoácidos naturales; n es un entero de 1 a  
 3; m es un entero de 1 a 3; u es un entero de 1 a 3, y -Z- es un birradical de  
 oligonucleótido fosfato entre 4 y 23 bases de longitud, unido al grupo  
 10 metileno por la posición 5' terminal o por la posición 3' terminal;

-L- es un enlace covalente simple o un birradical que se enlaza  
 covalentemente y que se selecciona entre los siguientes;

15            -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR'''(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-  
               -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR'''(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR''''(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-

20            donde -R''' y -R'''' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el  
 grupo formado por H y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo; r es un entero de 1 a 3; s es un entero  
 de 1 a 3; t es un entero de 1 a 3; y

25            -G<sub>2</sub> es un radical seleccionado entre H, un radical de fórmula (IIa), un radical  
 de fórmula (IIb), el N-radical de la 1,8-naftalimida, el radical-C4 de la  
 2-fenilquinolina y el radical-C9 de la acridina;

30            con la condición de que (I) no es uno de los compuestos de la siguiente lista,  
 los cuales han sido previamente descritos (se menciona el número de registro  
 de Chemical Abstracts, CAS RN) pero no para la aplicación industrial de la  
 presente invención. También se han incluido los correspondientes valores  
 para los radicales de la fórmula (I).

35            10H-quindolina-11-carboxamida (CAS RN 367911-30-6; G<sub>1</sub> = IIa'; -B- =  
 -CONH-; -R' = par de electrones; -R<sub>1</sub> a -R<sub>8</sub> = -H; -L- = enlace covalente  
 simple; -G<sub>2</sub> = -H);

2-bromo-10H-quindolina-11-carboxamida (CAS RN 241470-56-4;  $G_1 = \text{IIa}'$ ;  $-B = -\text{CONH}-$ ;  $-R' = \text{par de electrones}$ ;  $-R_2 = -\text{Br}$ ;  $-R_1, -R_3 \text{ a } -R_4, -R_5 \text{ a } -R_8 = -\text{H}$ ;  $-L = \text{enlace covalente simple}$ ;  $-G_2 = -\text{H}$ );

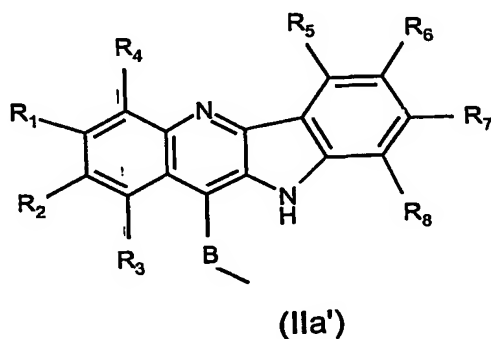
5 N-10H-quindolin-11-il-1,3-propanodiamina (CAS RN 188630-48-0;  $G_1 = \text{IIa}'$ ;  $-B = -\text{NH}-$ ;  $-R' = \text{par de electrones}$ ;  $-R_1 \text{ a } -R_4, -R_5 \text{ a } -R_8 = -\text{H}$ ;  $-L = -(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$ ;  $-G_2 = -\text{H}$ );

10 Monoclorhidato de 10H-quindolina-11-amina (CAS RN 164406-49-9;  $G_1 = \text{IIa}'$ ;  $-B = -\text{NH}-$ ;  $-R' = \text{par de electrones}$ ;  $-R_1 \text{ a } -R_4, -R_5 \text{ a } -R_8 = -\text{H}$ ;  $-L = \text{enlace covalente simple}$ ;  $-G_2 = -\text{H}$ );

15 10H-quindolina-11-metanol (CAS RN 241470-44-0;  $G_1 = \text{IIa}'$ ;  $-B = -\text{CH}_2\text{O}-$ ;  $-R' = \text{par de electrones}$ ;  $-R_1 \text{ a } -R_4, -R_5 \text{ a } -R_8 = -\text{H}$ ;  $-L = \text{enlace covalente simple}$ ;  $-G_2 = -\text{H}$ ); o

20 N-[2-(dimetilamino)etil]-10H-quindolina-4-carboxamida (CAS RN 191172-25-5;  $G_1 = \text{IIb}'$ ;  $-B = -\text{CONH}-$ ;  $-R' = \text{par de electrones}$ ;  $-R_1 \text{ a } -R_4, -R_5 \text{ a } -R_8 = -\text{H}$ ;  $-L = -(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ;  $-G_2 = -\text{H}$ ).

En una realización particular, los compuestos de fórmula (I) son aquéllos donde (IIa) es el radical (IIa').



25 Compuestos preferidos son aquéllos de fórmula (I) donde (IIa) es (IIa') y  $-B$  es  $-\text{CONH}-$  o  $-\text{NR}_{13}-$ . También preferidos son aquéllos de fórmula (I) donde (IIa) es (IIa') y  $-B$  es  $-\text{CO}[\text{NHCHR}''\text{CO}]_m-\text{O}-$  y más preferidos son los compuestos donde  $m = 2$ , el  $-R''$  de la izquierda es una cadena lateral de la glicina, y el  $-R''$  de la derecha es una cadena lateral de la arginina. También

30

son compuestos preferidos aquéllos de fórmula (I) donde (IIa) es (IIa') y -B- es  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{Z}-$  o  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{Z}-$ . Más preferidos son los compuestos donde -Z- es -TTCCGGAA- unido al grupo metileno por la posición 3' terminal o por la posición 5' terminal, o -CTTCTTCTTCT- unido por la posición 3' terminal. Especialmente preferidos son aquéllos donde -L- es un enlace covalente simple. También especialmente preferidos son aquéllos donde -L- es un birradical que se enlaza covalentemente seleccionado entre los siguientes.

10

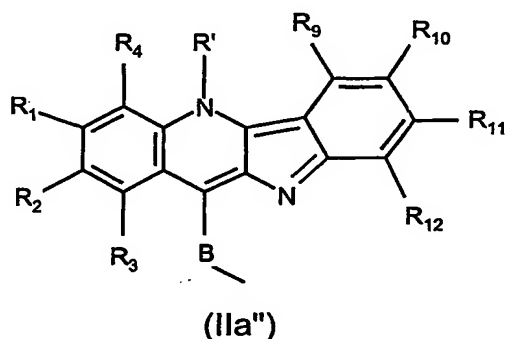


15

Los más preferidos son los compuestos donde -L- es el birradical  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'''(\text{CH}_2)_s-$ , -R''' es metilo, y  $\underline{r}$  y  $\underline{s}$  son ambos 3; y los compuestos donde -L- es el birradical  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'''(\text{CH}_2)_s\text{NR}'''(\text{CH}_2)_t-$ , -R''' y -R''' son metilo;  $\underline{r}$  y  $\underline{t}$  son ambos 2, y  $\underline{s}$  es 2 ó 3.

20

En otra realización particular, los compuestos de fórmula (I) son aquéllos donde (IIa) es el radical siguiente.



25

Compuestos preferidos son aquéllos donde (IIa) es (IIa'') y -B- es  $-\text{CONH}-$  o  $-\text{NR}_{13}-$ . También preferidos son aquéllos donde -B- es  $-\text{CO}[\text{NHCHR}''\text{CO}]_m\text{O}-$ , y más preferidos son los compuestos donde  $\underline{m} = 2$ , el -R'' de la izquierda es una cadena lateral de la glicina, y el -R'' de la derecha es una cadena lateral de la arginina. También son compuestos preferidos aquéllos de fórmula (I) donde (IIa) es (IIa'') y -B- es  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{Z}-$  o

30

$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{Z}-$ . Más preferidos son los compuestos donde el

birradical de oligonucleótido fosfato -Z- es -TTCCGGAA- unido al grupo metileno por la posición 3' terminal o por la posición 5' terminal, o -CTTCTTCTTCT- unido por la posición 3' terminal. Aún más preferidos son aquéllos donde -R' es metilo. Especialmente preferidos son aquéllos donde  
 5 -L- es un enlace covalente simple. También especialmente preferidos son aquéllos donde -L- es un birradical que se enlaza covalentemente seleccionado entre los siguientes.



10



Los más preferidos son los compuestos donde -L- es el birradical  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR'''(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -R''' es metilo y r y s son ambos 3, y los compuestos  
 15 donde -L- es el birradical -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR'''(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>NR'''(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, -R''' y -R''' son metilo; r y t son ambos 2, y s es 2 ó 3.

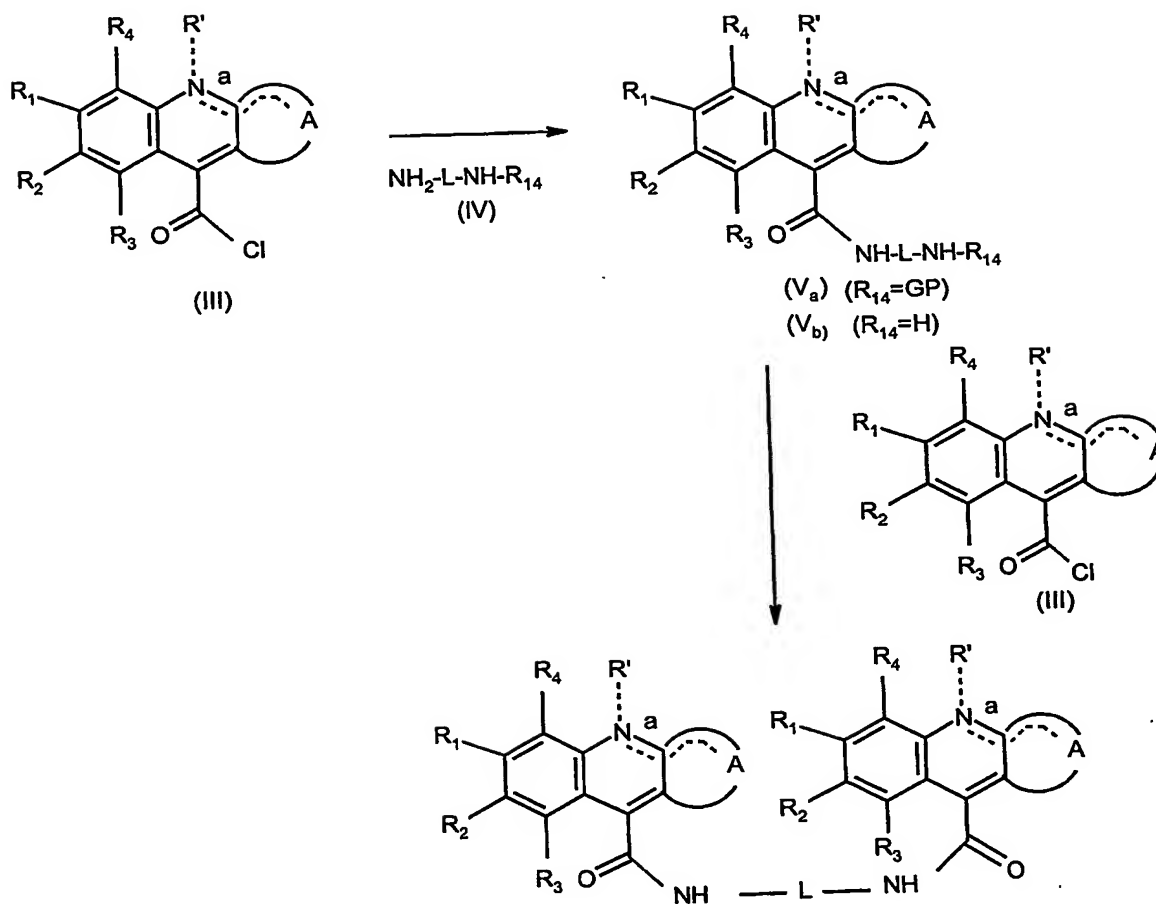
Los compuestos de fórmula (I) más preferidos son los de la siguiente lista, cuya preparación se describe por primera vez en los ejemplos que  
 20 acompañan: N-[3-[[3-[(9-acridinacarbonil)amino]propil]metilamino]propil]-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ia); N,N'-(4-metil-4-azaheptametilen)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Ib); N-[3-[3-[2-(1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolinil)propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ic); N-[3[[3-[(2-fenil-4-quinolinacarbonil)amino]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-  
 25 11-carboxamida (Id); N,N'-(3,7-dimetil-3,7-diazanonametilen)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Ie); N-[(9-acridinacarbonil)-3,7,10-triaza-3,7-dimetildecil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (If); N,N'-(3,6-dimetil-3,6-diazaoctametilen)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-11'-carboxamida (Ig); N-[(9-acridinacarbonil)-3,6-dimetil-3,6-diazaoctametilen]-  
 30 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ih); N-[[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolinil]-3,6-dimetil-3,6-diazaoctametilen]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ii); N-[[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolinil]-3,7,10-triaza-3,7-dimetildecil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-  
 35 11-carboxamida (Ij); N,N'-(4-metil-4-azaheptametilen)-di-(metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Im); 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil-glicina-arginina (Io); N,N-dimetil-N'-(5-metil-5H-

indolo[3,2-b]quinolin-11-il)-etano-1,2-diamina (Ip); N,N'-(4-metil-4-  
 azaheptametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-amina) (Iq); N-1-[5-  
 hidroximetil-6-(5'-TTCCGGAA-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-  
 carboxamida (Ir); N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-CTTCCTCCTCT-3'-fosfato)-hexil]-  
 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Is); y N-1-[6-(5'-fosfato-  
 TTCCGGAA)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (It).

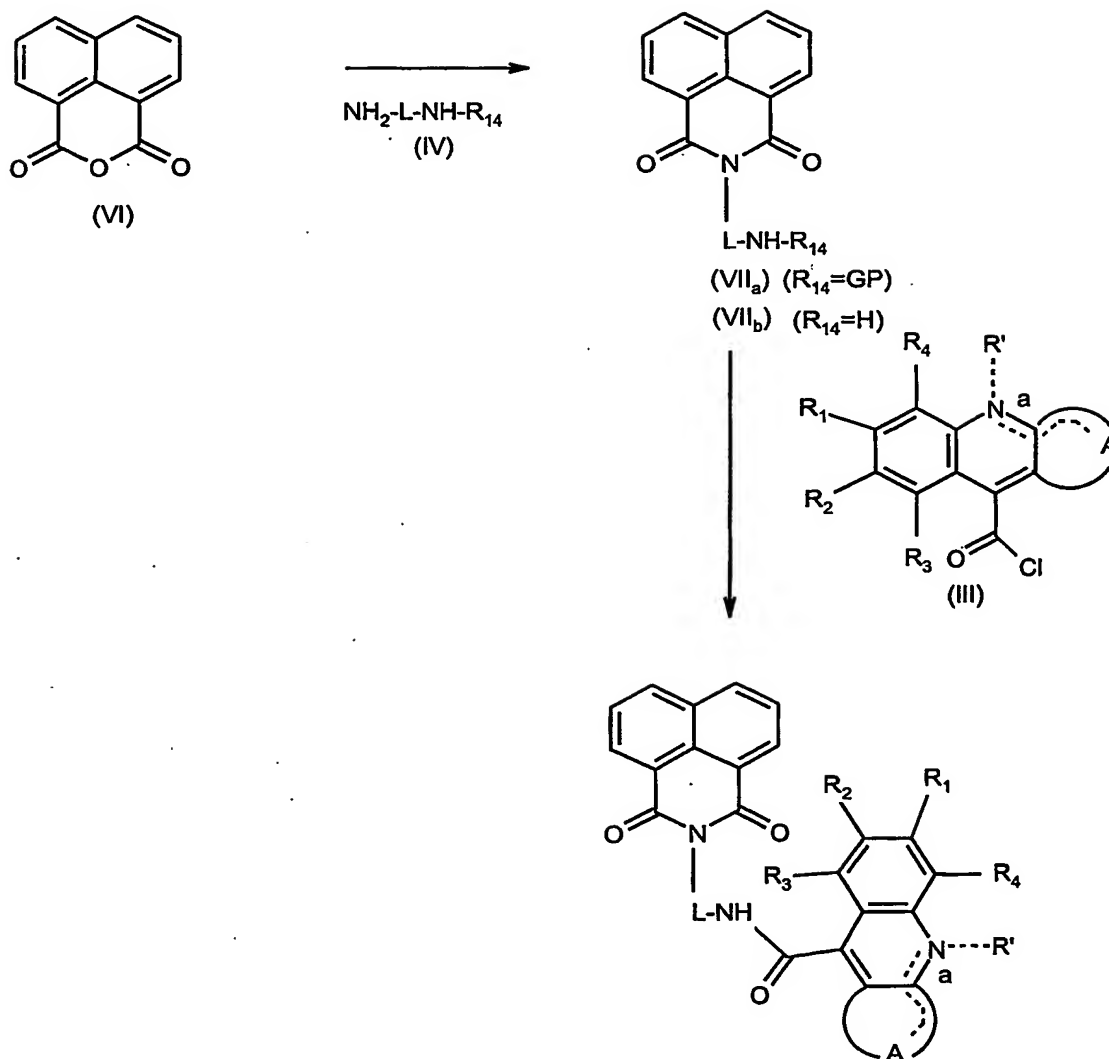
Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de  
 fórmula (I), definido anteriormente, para la preparación de un medicamento  
 para el tratamiento del cáncer.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición  
 farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad  
 terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I), definido  
 anteriormente, junto con adecuados excipientes o portadores farmacéuticos  
 aceptables.

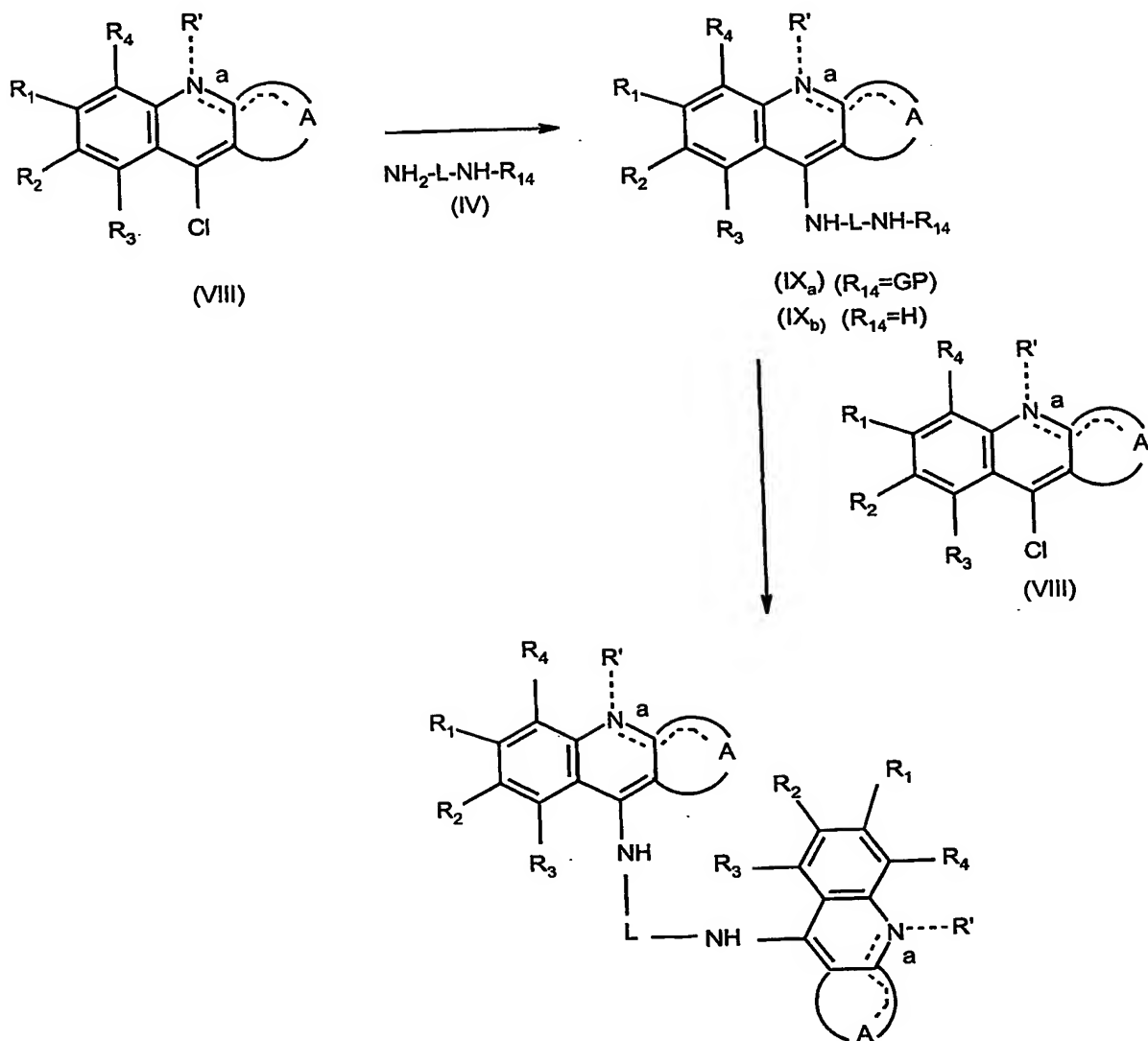
Los compuestos de fórmula (I) donde el birradical -B- en  $G_1$  es -CONH- y  $G_2$   
 no es el N-radical de la 1,8-naftalimida, pueden prepararse según el  
 procedimiento resumido en el Esquema I, donde GP representa un grupo  
 protector de aminas. El procedimiento incluye una reacción de acoplamiento  
 de un compuesto de fórmula (Vb) con un compuesto de fórmula (III). El  
 compuesto de fórmula (Vb) se prepara por reacción de un compuesto de  
 fórmula (III) con una bis-amina monoprotegida de fórmula (IV), seguido de la  
 eliminación del grupo protector de aminas. Las bis-aminas monoprotegidas  
 de fórmula (IV) son compuestos comercialmente disponibles o pueden  
 prepararse por métodos conocidos en la técnica (cfr. Spicer et al., Bioorg.  
Med. Chem. 2002, vol. 10, p. 19; Deady et al., Bioorg. Med. Chem. 2000, vol.  
 8, p. 977). Un ejemplo de grupo protector de aminas es el t-butoxicarbonilo  
 (BOC).

Esquema I:

- 5 uando el birradical -B- en -G<sub>1</sub> es -CONH- y -G<sub>2</sub> es 1,8-naftalamida, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por el procedimiento resumido en el Esquema II. Este procedimiento incluye la reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (VII<sub>b</sub>) con un compuesto de fórmula (III). El compuesto de fórmula (VII<sub>b</sub>) puede prepararse por reacción del anhídrido 1,8-naftálico (VI) con una bis-amina monoprottegida de fórmula (IV), seguido de la
- 10 eliminación del grupo protector de aminas.

Esquema II:

- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde -B- es un birradical seleccionado entre otros grupos como  $\text{-NR}_{13}\text{-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{NH-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{O-}$ , pueden obtenerse análogamente usando procedimientos habituales de química orgánica, bien conocidos en la técnica para la producción de este tipo de compuestos. Por ejemplo, para -B- =  $\text{-NH-}$  puede seguirse el procedimiento del Esquema III,
- 10 como se ha hecho para el compuesto del Ejemplo 15.

Esquema III:

- Compuestos de fórmula (I) donde el birradical -B- es  $-CO[NHCHR''CO]_mO-$ ,  
 los  $-R''$  son radicales de cadenas laterales, iguales o diferentes,  
 correspondientes a aminoácidos naturales, y  $m$  es un entero de 1 a 3,  
 pueden obtenerse por métodos de fase sólida. La síntesis se lleva a cabo  
 ensamblando un aminoácido N-protégido o un péptido a una resina de  
 p-metilbenzidrilamina. Después de eliminar el grupo protector, se acopla el  
 radical 11-aminocarboxílico seleccionado de la fórmula (IIa) o el radical



4-aminocarboxílico seleccionado de la fórmula (IIb) mediante benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluoro fosfato (PyBOP) y diisopropilamina, seguido de acidólisis.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde -B- es un birradical que se selecciona entre  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{Z}-$  or  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{Z}-$ , donde  $u$  es un entero de 1 a 6, y -Z- es un birradical de un oligonucleótido fosfato entre 4 y 23 bases de longitud, unido al grupo metileno por la posición 5' terminal o por la posición 3' terminal, pueden prepararse por métodos convencionales de  
10 acoplamiento de péptidos en fase sólida o en solución.

- Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, y las sales pueden convertirse en compuestos libres, por métodos convencionales. Por ejemplo, las sales de  
15 adición de ácidos pueden prepararse por contacto de la base libre con una cantidad apropiada del ácido deseado.

- Los compuestos de fórmula (I) son intercaladores, es decir, compuestos que se intercalan entre pares de bases del ADN y, como se ilustra por los resultados  
20 biológicos del ejemplo 21, son activos para el tratamiento del cáncer.

- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. El resumen de esta solicitud se incorpora aquí como  
25 referencia. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

30

## EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de N-[3-[[3-[(9-acridinacarbonil)amino]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ia)

35

El ácido 10H-Indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico, previamente preparado (cfr. Bierer et al., J. Med. Chem. 1998, vol. 41, p. 894) (0.2 g, 0.76 mmol) se

disolvió en 5 ml de  $\text{SOCl}_2$  a reflujo. Después de 6 horas se obtuvo una solución clara, y todos los volátiles se eliminaron a vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió a temperatura ambiente una solución del éster tert-butilico del ácido [3-[(3-aminopropil)metilamino]-propil]carbámico previamente preparado (Spicer et al., Bioorg. Med. Chem. 2002, vol. 10, p. 19) (0.26 g, 1.1 mmol) y trietilamina (0.4 ml) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la mezcla se agitó durante 14 horas. La fase orgánica se lavó ( $\text{NaHCO}_3$ , salmuera) y secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La eliminación del disolvente a vacío y la purificación por cromatografía en alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10) dio el éster tert-butilico del ácido [2-[[2-[(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil)amino]etil]metilamino]etil]carbámico (0.26 g, 70%) como un aceite viscoso.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{MeOD}$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHBOC}$ ), 2.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 1.66 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CN}(\text{CH}_3)$ ), 1.48 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

Sobre una disolución del éster tert-butilico del ácido [2-[[2-[(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil)amino]etil]metilamino]etil]carbámico (0.13 g, 0.27 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, punto en el que la reacción se había completado según cromatografía en capa fina. Los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida para dar la 10H-indolo[3,2-b]quinolina-[3-[(3-aminopropil)metilamino]propil]-11-carboxamida (0.09 g, 92%) como un aceite, el cual se utilizó directamente en la reacción siguiente.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{MeOD}$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.51 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 3.76 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.96 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.15 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 1.26 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CN}(\text{CH}_3)$ ).

El ácido 9-acridinacarboxílico (0.036 g, 0.16 mmol) se disolvió en 3 ml de  $\text{SOCl}_2$  a reflujo. Después de 6 horas se obtuvo una disolución clara y, todos los volátiles se eliminaron a vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió a temperatura ambiente una disolución de la 10H-indolo[3,2-b]quinolina-[3-[(3-aminopropil)metilamino]propil]-11-carboxamida (0.076 g, 0.19 mmol) y trietilamina (0.2 ml) en 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 14 horas. La fase orgánica

se lavó (NaHCO<sub>3</sub>, salmuera) y secó (MgSO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente a vacío y la purificación por cromatografía en alúmina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) dio el compuesto deseado (55 mg, 50%) como un sólido. p.f. 108-110°C. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm]: 8.38 (m, 1H), 8.05 (m, 7H), 7.58 (m, 7H), 7.26 (m, 1H), 3.59 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.26 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 1.91 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)); MS (EI, *m/z*) 595 (M<sup>+</sup>+1).

Ejemplo 2: Preparación de N,N'-(4-metil-4-azaheptametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Ib)

El ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico (0.02 g, 0.08 mmol) se disolvió en 2 ml de SOCl<sub>2</sub> a reflujo. Después de 6 horas de reacción se obtuvo una solución clara y, todos los volátiles se eliminaron a vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió a temperatura ambiente una disolución de la 10H-indolo[3,2-b]quinolina-[3-[(3-aminopropil)metilamino]propil]-11-carboxamida (0.037 g, 0.09 mmol) preparada como en el Ejemplo 1, y trietilamina (0.2 ml) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. La fase orgánica se lavó (NaHCO<sub>3</sub>, salmuera) y secó (MgSO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente a vacío y la purificación mediante cromatografía en alúmina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) dio el compuesto deseado (30 mg, 50%) como un sólido. p.f. 124-126 °C. <sup>1</sup>H NMR [CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm]: 8.47 (m, 2H), 8.17 (m, 4H), 7.59 (m, 8H), 7.25 (m, 2H), 3.65 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.63 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.33 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 1.99 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)); MS (EI, *m/z*) 634 (M<sup>+</sup>+1).

Ejemplo 3: Preparación de N-[3-[3-[2-[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolinil]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ic)

Se añadió anhídrido 1,8-naftálico (0.18 g, 0.9 mmol) a una disolución del éster *tert*-butilico del ácido [3-[(3-aminopropil)metilamino]propil]carbámico previamente preparado (Spicer et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2002, vol. 10, p. 19) (0.2 g, 0.8 mmol) en etanol absoluto (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La eliminación del disolvente y la purificación mediante cromatografía en alúmina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 50:1) dio el éster *tert*-butilico del ácido [3-[[3-(1,3-dioxo-3a,9b-dihidro-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-il)propil]metilamino]propil]carbámico (0.37 g, 90%)

como una espuma.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.62 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 4.23 (m, 2H,  $2\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.55 (m, 4H,  $2(\text{CH}_2)$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 1.93 (m, 2H,  $(\text{CH}_2)$ ), 1.68 (m, 2H,  $(\text{CH}_2)$ ), 1.48 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

5

Sobre una disolución del éster tert-butílico del ácido [3-[[3-(1,3-dioxo-3a,9b-dihidro-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-il)propil]metilamino]propil]carbámico (0.34 g, 0.81 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml).

10

La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, punto en el que la reacción se había completado según cromatografía en capa fina. Todos los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida para dar 2-[3-[(3-amino-propil)metilamino]propil]-3a,9b-dihidro-benzo[de]isoquinolin-1,3-diona (0.24 g, 92%) como un aceite, el cual se utilizó directamente en la reacción siguiente.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{MeOD}$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.64 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 4.45 (m, 2H,  $2\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.55 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.44 (m, 4H,  $2(\text{CH}_2)$ ).

15

El ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico (0.24 g, 0.9 mmol) se disolvió en 7 ml de  $\text{SOCl}_2$  a reflujo. Después de 6 horas se obtuvo una disolución clara y, todos los volátiles se eliminaron a vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió a temperatura ambiente una disolución de 2-[3-[(3-amino-propil)metilamino]propil]-3a,9b-dihidro-benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (0.24 g, 0.73 mmol) y trietilamina (1 ml) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. La fase orgánica se lavó ( $\text{NaHCO}_3$ , salmuera) y secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La eliminación del disolvente a vacío y cromatografía en alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) dio el compuesto deseado (0.13 g, 30%) como un sólido. p.f. 200-204 °C.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.38-8.02 (m, 7H), 7.61-7.37 (m, 7H), 3.86 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{NO}$ ), 2.60 y 2.40 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{NO}$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 1.91 y 1.61 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CN}(\text{CH}_3)$ ).

30

Ejemplo 4: Preparación de N-[3[[3-[(2-fenil-4-quinolinacarbonil)amino]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Id)

35

La activación y el acoplamiento del ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico con la 2-fenil-quinolina-[3-[(3-aminopropil)metilamino]propil]

carboxamida (preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir del ácido 2-fenil-4-quinolinacarboxílico), dio el compuesto deseado como un sólido, 36%, p.f. 144-148 °C. <sup>1</sup>H-NMR [MeOD, δ, ppm]: 8.18 (m, 2H), 8.08 (m, 4H), 7.61-7.44 (m, 10H), 7.28 (m, 1H), 3.68 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>NO), 3.54 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>NO), 3.34 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 2.64 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)); 1.98 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); MS (EI, m/z) 619 (M<sup>+</sup>-1).

Ejemplo 5: Preparación de N,N'-(3,7-dimetil-3,7-diazanonametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Ie)

El ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico (0.25 g, 0.95 mmol) se disolvió en 5 ml de SOCl<sub>2</sub> a reflujo. Después de 6 horas se obtuvo una solución clara y todos los volátiles se eliminaron a vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió a temperatura ambiente una disolución del éster tert-butilico del ácido [2-[[3-[(2-aminoetil)metilamino]propil]metilamino]etil]carbámico (Deady et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2000, vol. 8, p. 977) (0.38 g, 1.3 mmol) y trietilamina (0.4 ml) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. La fase orgánica se lavó NaHCO<sub>3</sub>, salmuera) y secó (MgSO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente a vacío y la purificación mediante cromatografía en alúmina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 90:10) dio el éster tert-butilico del ácido [2-[[3-[[2-[(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil)amino]etil]metilamino]propil]metilamino]etil]carbámico (0.31 g, 62%) como un aceite viscoso. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm]: 8.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO), 3.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHBOC), 2.79 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.37-2.19 (m, 4H, 2(CH<sub>2</sub>)), 2.15 (s, 6H, 2N(CH<sub>3</sub>)), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Sobre una disolución del éster tert-butilico del ácido [2-[[3-[[2-[(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil)amino]etil]metilamino]propil]metilamino]etil]carbámico (0.3 g, 0.57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, punto en el que la reacción se había completado por cromatografía en capa fina. Todos los disolventes fueron eliminados bajo presión reducida para dar la 10H-indolo[3,2-b]quinolina- [2-[[3-[(2-aminoetil)-metilamino]propil]metilamino]etil]-11-carboxamida (0.23 g, 92%) como un aceite, el cual se utilizó directamente. <sup>1</sup>H-NMR [MeOD, δ, ppm]: 8.59 (d, J =

7.8 Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 3.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}$ ), 3.46 (m, 8H,  $4\text{CH}_2$ ), 3.11 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.97 (s, 6H,  $2\text{N}(\text{CH}_3)$ ).

- 5 El ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico (0.11 g, 0.41 mmol) se disolvió en 10 ml de  $\text{SOCl}_2$  a reflujo. Después de 6 horas se obtuvo una solución clara, y todos los volátiles se eliminaron a vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió a temperatura ambiente una disolución de 10H-indolo[3,2-b]quinolina- [2-[[3-[(2-aminoetil)-
- 10 metilamino]propil]metilamino]etil]-11-carboxamida (0.23 g, 0.5 mmol) y trietilamina (0.5 ml) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. La fase orgánica se lavó ( $\text{NaHCO}_3$ , salmuera) y secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La eliminación del disolvente a vacío y la purificación mediante cromatografía en alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) se obtuvo el compuesto
- 15 deseado (0.14 g, 52%) como una espuma.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.48 (m, 2H), 8.30 (m, 4H), 7.73-7.54 (m, 8H), 7.25 (m, 2H) 3.77 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{NO}$ ), 2.58 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.38 (m, 6H,  $4\text{CH}_2$ ), 2.15 (s, 6H,  $2\text{N}(\text{CH}_3)$ ).

20 Ejemplo 6: Preparación de N-[(9-acridinacarbonil)-3,7,10-triaza-3,7-dimetildecil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (If)

- El ácido 9-acridinacarboxílico (0.15 g, 0.67 mmol) se disolvió en 15 ml de  $\text{SOCl}_2$  a reflujo. Después de 6 horas se obtuvo una disolución clara, y todos los volátiles se eliminaron al vacío. El cloruro de ácido crudo se suspendió en
- 25 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se añadió a temperatura ambiente una disolución de la 10H-indolo[3,2-b]quinolina-[2-[[3-[(2-aminoetil)metilamino]propil]metilamino]etil]-11-carboxamida (0.4 g, 0.92 mmol) y trietilamina (1 ml) en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla de reacción resultante se agitó durante 14 horas. La fase orgánica se lavó ( $\text{NaHCO}_3$ , salmuera) y secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La eliminación del
- 30 disolvente al vacío y la purificación mediante cromatografía en alúmina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) dio el compuesto deseado (0.38 g, 88%) como una espuma.  $^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm]: 8.12 (m, 1H), 8.02 (m, 7H), 7.58 (m, 7H), 7.33 (m, 1H), 3.77 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{NO}$ ), 2.58 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ ), 2.48 (m, 6H,  $4\text{CH}_2$ ), 2.28 (s, 6H,  $2\text{N}(\text{CH}_3)$ ).

Ejemplo 7: Preparación de N,N'-(3,6-dimetil-3,6-diazaoctametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-11'-carboxamida (Ig)

La activación y el acoplamiento del ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico con la 10H-indolo[3,2-b]quinolina-[2-[[2-[(2-aminoetil)metilamino]etil]metilamino]etil]-11-carboxamida (preparada análogamente al Ejemplo 5 a partir del éster *tert*-butilico del ácido [2-[[2-[(2-aminoetil)metilamino]etil]metilamino]etil]carbámico), dio el compuesto deseado como una espuma, 38%.  
<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm]: 8.46 (m, 2H), 8.30 (m, 4H), 7.73-7.54 (m, 8H), 7.18 (m, 2H) 3.62 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.58 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.38 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 6H, 2N(CH<sub>3</sub>)).

Ejemplo 8: Preparación de N-[(9-acridinacarbonil)-3,6-dimetil-3,6-diazaoctametileno]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ih)

La activación y el acoplamiento del ácido 9-acridinacarbónico con la 10H-indolo[3,2-b]quinolina-[2-[[2-[(2-aminoetil)metilamino]etil]metilamino]etil]-11-carboxamida (preparada análogamente al Ejemplo 5 a partir del éster *tert*-butilico del ácido [2-[[2-[(2-aminoetil)metilamino]etil]metilamino]etil]carbámico), dio el compuesto deseado como una espuma, 48%. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm]: 8.12 (m, 1H), 8.02 (m, 7H), 7.58 (m, 7H), 7.33 (m, 1H), 4.02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 3.98 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 3.01 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, 6H, 2N(CH<sub>3</sub>)).

Ejemplo 9: Preparación de N-[[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolil]-3,6-dimetil-3,6-diazaoctametileno]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ii)

La activación y el acoplamiento del ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico con la 2-[2-[[2-[(2-aminoetil)metilamino]etil]metilamino]etil]-benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir del éster *tert*-butilico del ácido 2-[[2-[(2-aminoetil)metilamino]etil]metilamino]etil]carbámico), dio el compuesto deseado como una espuma, 37%.  
<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm]: 8.55-8.11 (m, 7H), 7.72-7.17 (m, 7H), 4.03 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 3.80 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.93-2.64 (m, 4H, 4CH<sub>2</sub>), 2.55 (s, 6H, 2N(CH<sub>3</sub>)).

Ejemplo 10: Preparación de N-[[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolil]-3,7,10-triaza-3,7-dimetildecil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ii)

- 5 La activación y el acoplamiento del ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico con la 2-[2-[[3-[(2-aminoetil)metilamino]propil]metilamino]etil]-benzo[de]isoquinolina-1,3-diona (preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir del éster tert-butilico del ácido [2-[[3-[(2-aminoetil)metilamino]propil]metilamino]etil]carbámico), dio el compuesto deseado como una espuma,
- 10 40%. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub> δ, ppm]: 8.59-8.02 (m, 7H), 7.77-7.25 (m, 7H), 4.05 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 3.82 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.78-2.34 (m, 6H, 4CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 6H, 2N(CH<sub>3</sub>)).

:...

+

B

B

B

15 Ejemplo 11: Preparación del ácido 5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico, intermedio para la preparación de (Im)

- El ácido 5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico es conocido en la literatura como parte del extracto de la planta Cryptolepis sanguinolenta (cfr. Paulo et al., Planta Medica 2000, vol. 66, p. 30). También puede prepararse
- 20 por el procedimiento siguiente:

- Se añadieron 5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-b]quinolina (cfr. Yang et al., J. Nat. Prod., 1999, vol. 62, p. 976) (0.1 g, 0.4 mmol) sobre 10 ml de agua. Se añadió KMnO<sub>4</sub> (64 mg, 0.4 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora.
- 25 Entonces se adicionó una segunda porción de KMnO<sub>4</sub> (64 mg, 0.4 mmol), seguido de 10 ml de agua, y se continuó el reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se dejó enfriar poco a poco a temperatura ambiente, y el precipitado de óxido de manganeso se filtró y lavó con agua caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida a la mitad de su volumen inicial, se filtró, y se
- 30 acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Esta disolución ácida se evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (70 mg, 64%), el cual se utilizó directamente. <sup>1</sup>H-NMR [MeOD δ, ppm]: 8.24 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 5.15 (s, 3H) MS (EI, m/z) 277 (M<sup>+</sup>+1).



Ejemplo 12: Preparación de N,N'-(4-metil-4-azaheptametileno)-di-(metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Im)

La activación y el acoplamiento del ácido 5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico, preparado como en el Ejemplo 11, con la 5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-[3-[(3-aminopropil)metilamino]propil]-11-carboxamida (preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir del ácido 5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico) dio el compuesto deseado como una espuma, 50%. <sup>1</sup>H NMR [CDCl<sub>3</sub> δ, ppm]: 8.47 (m, 2H), 8.17 (m, 4H), 7.59 (m, 8H), 7.25 (m, 2H), 5.15 (s, 6H), 3.65 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.63 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NO), 2.33 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 1.99 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)).

Ejemplo 13: Preparación del ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil-glicina-arginina (Io)

El compuesto del título fue preparado por métodos en fase sólida. Después de ensamblar la secuencia Boc-glicina y Boc-arginina en una resina de p-metilbencidrilamina, el N-terminal fue desprotegido y el ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico fue acoplado por medio de benzotriazol-1-iloxitripirrolodino fosfonio hexafluoro-fosfato (PyBOP) y diisopropiletilamina (5, 5 y 10 equivalentes, respectivamente) en 1:1 DMSO-DMF por espacio de una hora. La acidólisis con HF/anisol (9:1, 0 °C, 1h) proporcionó el compuesto deseado en una forma altamente homogénea (>98% por HPLC). MS(MALDI-TOF): EM(esperado): 474.1; EM(encontrado): 475.5 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo 14: Preparación de la N,N-dimetilo-N'-(5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-il)-etano-1,2-diamina (Ip)

Una disolución de 11-cloro-5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina, previamente preparado (cfr. Bierer et al., *J. Med. Chem.* 1998, vol. 41, p. 2754) (66 mg, 0.25 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (94 µl, 1 mmol) en 2-etoxietanol (10 ml) se calentó a 120 °C durante 10 min. La eliminación del disolvente y cromatografía en alúmina (CHCl<sub>3</sub> 100%) dio el compuesto deseado (36 mg, 46%) como un sólido amarillo. p.f 162-164 °C. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub> δ, ppm]: 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 4.58 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Ejemplo 15: Preparación de N,N'-(4-metil-4-azaheptametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-amina (Iq)

Una solución de 11-cloro-5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina (cfr. Bierer et al., *J. Med. Chem.* 1998, vol. 41, p. 2754) (61 mg, 0.23 mmol) y el éster *tert*-butílico del ácido [[3-[(3-aminopropil)metilamino] propil]carbámico previamente preparado (Spicer et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2002, vol. 10, p. 19) (84 µl, 0.34 mmol) en 2-etoxietanol (10 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min. La eliminación del disolvente y la purificación por cromatografía en alúmina (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 2%) dio el éster *tert*-butílico del ácido [3-[metil-[3-(5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-il-amino)propil]amino]propil]carbámico (49 mg, 49%) como un aceite. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub> δ, ppm]: 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 4.51 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO), 3.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHBOC), 2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.39 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)), 1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Sobre una disolución del éster *tert*-butílico del ácido [3-[metil-[3-(5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-il-amino)propil]amino]propil]carbámico (49 mg, 0.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (12 µl). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, punto en el que la reacción se había completado según cromatografía en capa fina. Se eliminaron todos los disolventes bajo presión reducida para dar la N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-[3-(5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-ilamino)propil]propano-1,3-diamina (38 mg, 92%) como un aceite, el cual se utilizó directamente. <sup>1</sup>H-NMR [MeOD, δ, ppm]: 8.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.35-7.73 (m, 4H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 4.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO), 3.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.92 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 2.36 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)), 2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)).

Una solución de 11-cloro-5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina, previamente preparado (cfr. Bierer et al., *J. Med. Chem.* 1998, vol. 41, p. 2754) (40 mg, 0.15 mmol) y N<sup>1</sup>-metil-N<sup>1</sup>-[3-(5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11-ilamino)propil]propano-1,3-diamina (38 mg, 0.1 mmol) en 2-etoxietanol (10 ml) se calentó a 120 °C durante 10 min. La eliminación del disolvente y la purificación por cromatografía en alúmina (CHCl<sub>3</sub> 100%) dio el compuesto deseado (17 mg, 46%) como una espuma. <sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub> δ, ppm]: 8.16-8.21

(m, 4H), 8.01 (m, 2H), 7.93-7.71 (m, 4H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 4H), 4.26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO), 3.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)), 2.44 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)), 2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)), 1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CN(CH<sub>3</sub>)).

5

Ejemplo 16: Preparación de N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-TTCCGGAA-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida por acoplamiento en fase sólida (lr)

- 10 La secuencia de oligonucleótido 5'TTCCGGAA-NH<sub>2</sub> 3' llevando un grupo amino en posición 3' terminal fue preparado usando el 3-o-dimetoxitritiloxi-2-(N-9-fluorenenfenilmetoxicarbonil-4-aminobutil)-1-propanil ester succinamidil-poro de cristal controlado (3' amino C7 modificador CPG de Glen Research). El soporte sólido obtenido después del ensamblaje de la secuencia se trató
- 15 con una solución 0.1 M de 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undecen-7-eno (DBU) en acetonitrilo seco (2 min, temperatura ambiente). De esta manera, el grupo Fmoc que protege el grupo amino es eliminado selectivamente con una base no-nucleófila. El soporte resultante fue lavado con acetonitrilo y reaccionado con ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico como sigue. Se preparó
- 20 una mezcla conteniendo un exceso 10 molar de ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico, un exceso 20 molar de diisopropiletilamina (DIEA) como catalizador básico y un exceso 10 molar de activador carboxílico en dimetilformamida (DMF) seca (0.2 ml). La mezcla se
- 25 dejó durante 2 min a temperatura ambiente y se adicionó al soporte. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con DMF. El soporte fue secado y se adicionó amoníaco concentrado (1ml). La solución de amoníaco se dejó 1 hr a 50 °C. La mezcla se filtró y la solución de amoníaco fue concentrada a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se
- 30 eliminaron las sales mediante NAP-10 (Sephadex G-25) eluido con agua. Finalmente, las fracciones de oligonucleótido fueron analizadas mediante HPLC. Las soluciones de HPLC fueron las siguientes: solvente A: 5% ACN en 100 mM acetato de trietilamonio pH 6.5 y solvente B: 70% ACN en 100 mM acetato de trietilamonio pH 6.5. Columnas: PRP-1 (Hamilton), 250 x 10
- 35 mm. Velocidad de flujo: 3 ml/min. A 20 min gradiente lineal de 5-35%. El compuesto del título eluyó a 14,0 min. El amino-oligonucleótido no

reaccionado eluyó alrededor de 9 min. El producto deseado se caracterizó por espectro-UV. UVmax: 258,348. Rendimiento: 7%.

Ejemplo 17: Preparación de N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-TTCCGGAA-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida por acoplamiento en fase líquida (lr).

La secuencia de oligonucleótido 5'TTCCGGAA-NH<sub>2</sub> 3' llevando un grupo en posición 3' terminal fue preparado usando el 3' amino C7 modificador CPG (Glen Research). El soporte sólido obtenido después de ensamblar la

10 La mezcla se filtró y la solución de amoníaco se concentró a sequedad. El residuo se pasó a través de una columna Dowex 50x4 (forma Na<sup>+</sup>) para intercambiar iones amonio por iones sodio. El amino-oligonucleótido

15 resultante se disolvió en 0.1 ml de agua, y se mezcló con 0.1 ml de un tampón de carbonato sódico acuoso 1 M a pH 8-9. En un recipiente separado se disolvió el ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico (exceso 10 molar) en 0.1 ml de DMF, y se mezcló con N-hidroxisuccinimida (exceso 10 molar) y N,N-diisopropilcarbodiimida (exceso 10 molar). La mezcla se dejó

20 durante 10 min a temperatura ambiente y se adicionó a la solución acuosa del amino-oligonucleótido. La mezcla de reacción se guardó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en agua. La solución se pasó a través de una columna NAP-10. Las fracciones conteniendo el oligonucleótido fueron analizadas por

25 HPLC. Las soluciones de HPLC eran las siguientes: solvente A: 5% ACN en 100 mM de acetato de trietilamonio pH 6.5 y solvente B: 70% ACN en 100 mM de acetato de trietilamonio pH 6.5. Columnas: PRP-1 (Hamilton), 250 x 10 mm. Velocidad de flujo: 3 ml/min. A 20 min gradiente lineal de 5-35%. El compuesto del título eluyó a 14,0 min. El amino-oligonucleótido no

30 reaccionado eluyó alrededor de 9 min. El producto deseado fue caracterizado por el espectro-UV. UVmax: 258, 348 y por espectrometría de masas (MALDI-TOF): encontrado 2861 (M+H<sup>+</sup>) esperado 2862. Rendimiento: 18%.

Ejemplo 18: Preparación de N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-CTTCCTCCTCT-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida por acoplamiento en fase sólida (Is)

- 5 El compuesto del título fue obtenido de modo similar al ejemplo 16 pero el tratamiento con amoníaco fue llevado a cabo durante 2 horas a temperatura ambiente. El compuesto del título eluyó a 13.8 min. Éste fue caracterizado por el espectro-UV. UVmax: 273, 349. Rendimiento: 5%.

10 Ejemplo 19: Preparación de N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-CTTCCTCCTCT-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida por acoplamiento en fase sólida (Is)

- 15 El compuesto del título fue obtenido de modo similar al ejemplo 17. El compuesto del título eluyó a 13.9 min. Se caracterizó por el espectro-UV. UVmax: 273, 349, y por espectrometría de masas (MALDI-TOF): encontrado 3646 (M+H<sup>+</sup>) esperado 3647. Rendimiento: 20%.

20 Ejemplo 20: Preparación de N-1-[6-(5'-fosfato-TTCCGGAA)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida por acoplamiento en fase líquida (It)

- 25 La secuencia de oligonucleótido 5'NH<sub>2</sub>-TTCCGGAA 3' llevando un grupo amino en posición 5' terminal fue preparado usando el derivado protegido del fosforamidito de N6-monometoxitritilo (MMT) 6-aminohexanol (Glen Research). El soporte sólido obtenido después de ensamblar la secuencia fue tratado con amoníaco concentrado durante 1 h a 50 °C. La reacción del 5' amino-oligonucleótido con el ácido 10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxílico fue llevada a cabo como se describe en el ejemplo 17. El compuesto del título eluyó a 16 min. El producto deseado fue caracterizado por el espectro-UV.
- 30 UVmax: 268, 349. Rendimiento: 12%.

Ejemplo 21: Test biológico in vitro

- 35 La citotoxicidad in vitro de los compuestos de la presente invención fue evaluada mediante ensayos de colorimetría con sales de tetrazol (MTT) en el clon E6-1 Jurkat y en el clon GLC-4, leucemia y carcinoma humano, respectivamente. Este ensayo se basa en la capacidad de las células vivas

de incorporar y reducir el MTT, de color amarillo en un derivado rojo. Esta reducción se da por acción del enzima mitocondrial succinatodeshidrogenasa, que es activa solo en células vivas. La intensidad del color mostrado se correlaciona directamente con la cantidad de células vivas presentes en la muestra tal y como describe Mosmann et al., J. Immunol. Methods, 1983, vol. 65, p. 55. En todos los casos las concentraciones usadas fueron hasta 100  $\mu\text{M}$  y los tiempos de incubación de hasta 72 horas. La Tabla 1 muestra la actividad biológica ( $\text{IC}_{50}$ ) de algunos compuestos de fórmula (I)

Tabla 1. Actividades biológicas.

Compuesto (I)	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) Jurkat clon E6-1	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) GLC-4
la	1.42	1.63
lb	0.59	1.10
lc	0.95	n.a.
ld	3.37	3.57
le	5.13	2.88
lf	7.16	3.64
lp	0.26	0.67

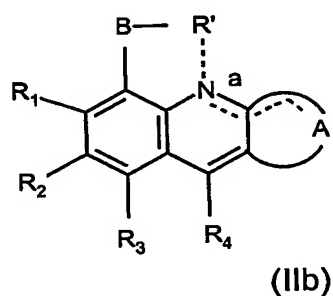
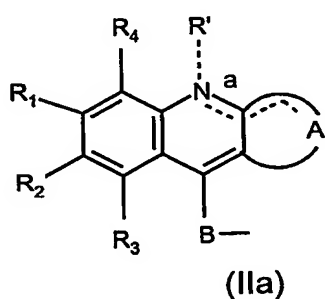
## REIVINDICACIONES

## 1. Compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

10  $-G_1$  es un radical que se selecciona entre (IIa) y (IIb);

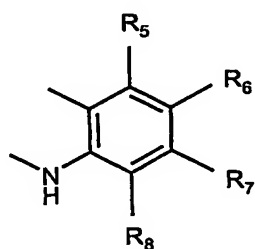


15 donde  $-R'$  es un par de electrones o un radical  $(C_1-C_3)$ -alquilo; con la condición de que

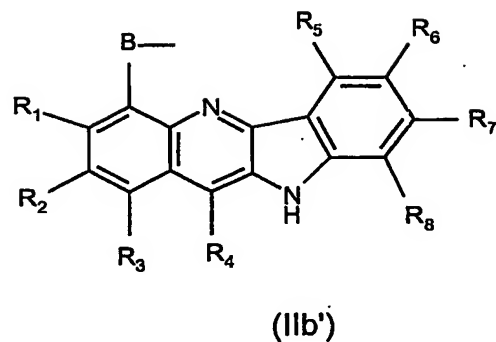
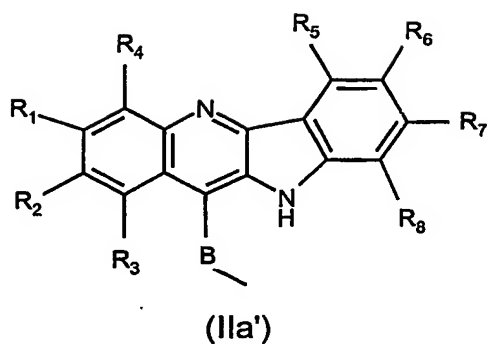
(i) cuando  $-R'$  es un par de electrones, a es un doble enlace  $N=C$  y el anillo fusionado



20 es el birradical



con lo que los radicales (IIa) y (IIb) son respectivamente (IIa') y (IIb'), y

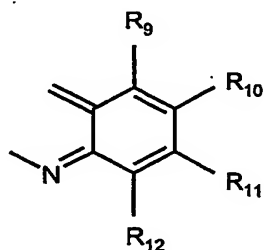


(ii) cuando  $-R'$  es un radical  $(C_1-C_3)$ -alquilo,  $\underline{a}$  es un enlace simple N-C y el anillo fusionado

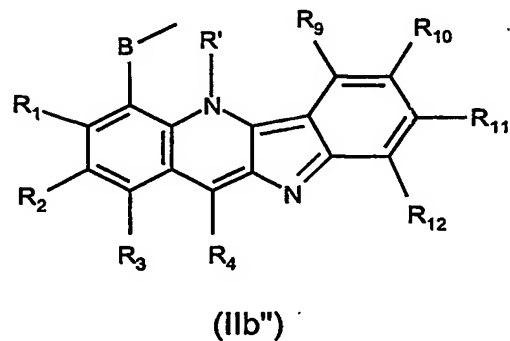
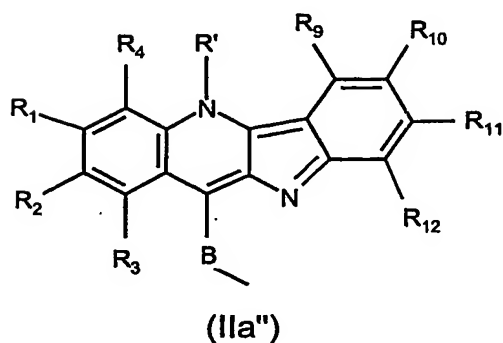


5

es el trirradical



con lo que los radicales (IIa) y (IIb) son respectivamente (IIa'') y (IIb'');



10

donde  $-R_1$  a  $-R_{12}$  representan radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo formado por H,  $(C_1-C_4)$ -alquilo,  $(C_1-C_4)$ -alcoxilo,  $(C_1-C_4)$ -alquilamino, fenilo, F, Cl, Br, amino, hidroxilo, y nitro;



y donde -B- es un birradical seleccionado entre el grupo formado por -CONH-, -NR<sub>13</sub>-, -O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>Z-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>Z- y -CO[NHCHR<sup>"</sup>CO]<sub>m</sub>O-; donde -R<sub>13</sub> se selecciona entre el grupo formado por H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilamino; los -R<sup>"</sup> son radicales de cadenas laterales, iguales o diferentes, correspondientes a aminoácidos naturales; n es un entero de 1 a 3; m es un entero de 1 a 3; u es un entero de 1 a 3, y -Z- es un birradical de un oligonucleótido fosfato entre 4 y 23 bases de longitud, unido al grupo metileno por la posición 5' terminal o por la posición 3' terminal;

-L- es un enlace covalente simple o un birradical que se enlaza covalentemente y que se selecciona entre los siguientes;



donde los -R''' y -R''' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el grupo formado por H y (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo; r es un entero de 1 a 3; s es un entero de 1 a 3; t es un entero de 1 a 3; y

-G<sub>2</sub> es un radical seleccionado entre H, un radical de fórmula (IIa), un radical de fórmula (IIb), el N-radical de la 1,8-naftalimida, el radical-C4 de la 2-fenilquinolina y el radical-C9 de la acridina;

con la condición de que (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables no es uno de los siguientes compuestos:

10H-quindolina-11-carboxamida;

2-bromo-10H-quindolina-11-carboxamida;

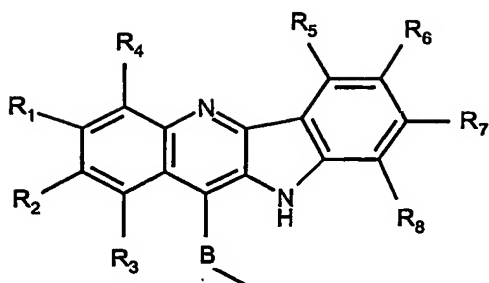
N-10H-quindolina-11-il-1,3-propanodiamina;

Monoclorhidrato de 10H-quindolin-11-amina;

10H-quindolin-11-metanol; o

N-[2-(dimetilamino)-etil]-10H-quindolina-4-carboxamida.

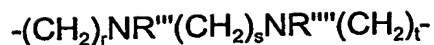
2. Compuesto según la reivindicación 1, donde (IIa) es el radical (IIa').



(IIa')

- 5 3. Compuesto según la reivindicación 2, donde -B- se selecciona entre el grupo formado por -CONH- y -NR<sub>13</sub>- .
4. Compuesto según la reivindicación 2, donde -B- es -CO[NHCHR<sup>m</sup>CO]<sub>m</sub>O- .
- 10 5. Compuesto según la reivindicación 4, donde m = 2 , el -R<sup>m</sup> de la izquierda es una cadena lateral de la glicina, y el -R<sup>m</sup> de la derecha es una cadena lateral de la arginina.
- 15 6. Compuesto según la reivindicación 2, donde -B- se selecciona entre el grupo formado por -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>Z- y -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>Z- .
7. Compuesto según la reivindicación 6, donde -Z- se selecciona entre el grupo formado por -TTCCGGAA- unido al grupo metileno por la posición 3' terminal o por la posición 5' terminal, y -CTTCTTCTTCT- unido por la posición 3' terminal.
- 20 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, donde -L- es un enlace covalente simple.
- 25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-7, donde -L- es un birradical que se enlaza covalentemente, seleccionado entre los siguientes.



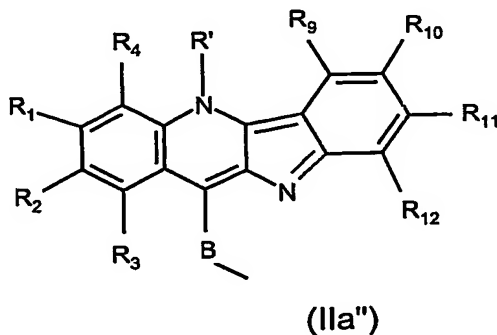


10. Compuesto según la reivindicación 9, donde -L- es el birradical  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'''(\text{CH}_2)_s-$ , -R''' es metilo; y  $\underline{r}$  y  $\underline{s}$  son ambos 3.

5

11. Compuesto según la reivindicación 9, donde -L- es el birradical  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'''(\text{CH}_2)_s\text{NR}'''(\text{CH}_2)_t-$ , -R''' y -R''' son ambos metilo;  $\underline{r}$  y  $\underline{t}$  son ambos 2, y  $\underline{s}$  es 2 ó 3.

10 12. Compuesto según la reivindicación 1, donde (IIa) es el radical (IIa").



13. Compuesto según la reivindicación 12, donde -B- se selecciona entre el grupo formado por -CONH- y -NR<sub>13</sub>-.

15

14. Compuesto según la reivindicación 12, donde -B- es  $-\text{CO}[\text{NHCHR}''\text{CO}]_m\text{O}-$ .

20

15. Compuesto según la reivindicación 14, donde  $\underline{m} = 2$ , el -R'' de la izquierda es una cadena lateral de la glicina, y el -R'' de la derecha es una cadena lateral de la arginina.

16. Compuesto según la reivindicación 12, donde -B- se selecciona entre el grupo formado por  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{Z}-$  y  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_u\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{Z}-$ .

25

17. Compuesto según la reivindicación 16, donde -Z- se selecciona entre el grupo formado por -TTCCGGAA- unido al grupo metileno por la posición 3' o por la posición 5' terminal, y -CTTCTTCTTCT- unido por la posición 3' terminal.

30

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12-17, donde -R' es metilo.

5 19. Compuesto según la reivindicación 18, donde -L- es un enlace covalente simple.

20. Compuesto según la reivindicación 18, donde -L- es un birradical seleccionado entre los siguientes.

10



15

21. Compuesto según la reivindicación 20, donde -L- es el birradical  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'''(\text{CH}_2)_s-$ , -R''' es metilo; y  $r$  y  $s$  son ambos 3.

20

22. Compuesto según la reivindicación 20, donde -L- es el birradical  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}'''(\text{CH}_2)_s\text{NR}'''(\text{CH}_2)_t-$ , -R''' y -R'''' son metilo,  $r$  y  $t$  son ambos 2; y  $s$  es 2 ó 3.

23. Compuesto según la reivindicación 1, el cual se selecciona entre el grupo formado por:

25

N-[3-[[3-[(9-acridinacarbonil)amino]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ia);

N,N'-(4-metil-4-azaheptametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (Ib);

30

N-[3-[3-[2-[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolinil]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Ic);

35

N-[3[[3-[(2-fenil-4-quinolinacarbonil)amino]propil]metilamino]propil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (Id);

N,N'-(3,7-dimetil-3,7-diazanonametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (le);

5 N-[(9-acridinacarbonil)-3,7,10-triaza-3,7-dimetildecil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (lf);

N,N'-(3,6-dimetil-3,6-diazaoctametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-11'-carboxamida) (lg);

10 N-[(9-acridinacarbonil)-3,6-dimetil-3,6-diazaoctametileno]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (lh);

15 N-[[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolil]-3,6-dimetil-3,6-diazaoctametileno]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (li);

N-[[1,3-dioxo-(2,3-dihidro)-1H-benzo[de]isoquinolil]-3,7,10-triaza-3,7-dimetildecil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (lj);

20 N,N'-(4-metil-4-azaheptametileno)-di-(metil-5H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-carboxamida) (lm);

10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carbonil-glicina-arginina (lo);

25 N,N-dimetil-N'-(5-metil-5H-indolo[3,2-b]quinolin-11-il)-etano-1,2-diamina (lp);

N,N'-(4-metil-4-azaheptametileno)-di-(10H-indolo[3,2-b]quinolina-11,11'-amina) (lq);

30 N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-TTCCGGAA-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (lr);

N-1-[5-hidroximetil-6-(5'-CTTCCTCCTCT-3'-fosfato)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (ls); y

35 N-1-[6-(5'-fosfato-TTCCGGAA)-hexil]-10H-indolo[3,2-b]quinolina-11-carboxamida (lt).

:....:

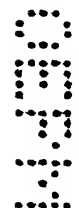
:..:

:....:

:....:

:....:

24. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
25. Composición farmacéutica que comprende una cantidad
- 5 terapéuticamente efectiva de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, junto con cantidades apropiadas de excipientes o portadores farmacéuticos.



# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/013106

International filing date: 18 November 2004 (18.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES  
Number: P200302821  
Filing date: 20 November 2003 (20.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 31 May 2005 (31.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**